Bakteriologische Untersuchungen aus chirurgisch gewonnenen Gewebsproben bei der Tuberkulose

Hans-Helmut Johannsen

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0004

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting der
Landesversicherungsanstalt Oberbayern
Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Blaha

BAKTERIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AUS CHIRURGISCH GEWONNENEN GEWEBSPROBEN BEI DER TUBERKULOSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans-Helmut Johannsen
aus Gerstungen
1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr.med. H. Blaha
Mitberichterstatter:	Prof. Dr.med. W. Seitz
Dekan:	Prof. Dr.med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	27. 7. 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhalt

	Seite
1. Einleitung	1
2. Indikationen zur Operation bei der Tuberkulose	3
3. Methode der Arbeit	8
4. Bakteriologisches Verfahren	1o
5. Ergebnisse	12
a) Aufschlüsselung der Operationen	12
b) Aufschlüsselung des Alters der Patienten	13
c) Gesamtübersicht der Ergebnisse aus mikroskopischer Untersuchung und Kultur	13
d) Kulturergebnisse in bezug auf die pathologisch-anatomische Beschaffenheit der Lungenpräparate	15
e) Gegenüberstellung der Kulturergebnisse bei Erstheilverfahren und Wiederholungsheilverfahren	18
f) Zusammenhang zwischen den Kulturergebnissen aus den Operationspräparaten und dem Alter der Tuberkulose	19
g) Patienten mit dauerhaft negativem Sputum oder Urin	22
h) Gewebsproben mit nicht züchtbaren Tuberkelbakterien	23
i) Zusammenhang zwischen den Kulturergebnissen und der Dauer der medikamentösen Therapie	24
k) Resistenzbestimmungen aus Resektionspräparaten	27
6. Diskussion	27
7. Schlußfolgerungen	45
8. Zusammenfassung	48
Literaturverzeichnis	51

1. Einleitung

Die Behandlung der Tuberkulose hat in den letzten Jahren durch die hochwirksamen antituberkulösen Medikamente eine große Wandlung erfahren. Damit hat sich auch die Indikationsstellung zur chirurgischen Behandlung der Tuberkulose geändert, neben anderen Faktoren dadurch bedingt, daß zum Beispiel im Hinblick auf die Kavernen die Zahl der Fälle, die durch konservative Maßnahmen allein zur Ausheilung kommen, ganz erheblich zugenommen hat. Auf der anderen Seite können heute schwere, oft doppelseitige Erkrankungen durch die medikamentöse Therapie so gebessert werden, daß die chirurgische Behandlung überhaupt erst möglich wird.

Als Hauptkriterium dafür, daß die "Heilung" einer Lungentuberkulose auf konservativem Wege gelungen ist, wird in der Regel neben anderen Gesichtspunkten - wie dem gebesserten Allgemeinzustand des Patienten und der röntgenologischen Rückbildung des Prozesses - die dauernde Abwesenheit von Tuberkelbakterien im Sputum, Urin, Magensaft usw. über einen längeren Zeitpunkt hin herangezogen, nachgewiesen durch mikroskopische und kulturelle Verfahren, sowie evtl. noch durch den Tierversuch. Es bleibt die Frage offen, welche Veränderungen durch die antituberkulösen Medikamente am Ort der Erkrankung selbst bewirkt werden. Diese Frage kann nur durch die direkte Untersuchung der tuberkulösen Läsion beantwortet werden, bei solchen Fällen also, die der Resektion unterzogen wurden oder die ad exitum kamen. Es versteht sich, daß man das Ergebnis der Untersuchung von Resektionspräparaten nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse in tuberkulösen Läsionen übertragen kann, die auf konservative Art allein durch antituberkulöse Medikamente zur Ausheilung kommen. Denn die Gruppe der Patienten, die einer Resektion unterzogen werden, stellt eine negative Auslese dar, weil beim überwiegenden Teil von ihnen die

Medikamente - wenigstens nach röntgenologischen Gesichtspunkten - gerade n i c h t zu einem befriedigenden Heilungserfolg geführt haben. (Hier offenbart sich die Schwierigkeit in der prognostischen Beurteilung von Residuen und der Folgerungen für die chirurgische Behandlung.) Dennoch wird man aus der Untersuchung von Resektionspräparaten zwar nicht auf a l l e Fälle medikamentös behandelter Patienten anwendbare Ergebnisse erwarten dürfen, aber doch orientierende Daten.

In dieser Arbeit soll versucht werden, eine Aussage darüber zu machen, wie lange Tuberkelbakterien unter medikamentöser Behandlung in tuberkulösen Herden überleben können und welche Faktoren die Sterilisierungsquote günstig oder ungünstig beeinflussen. Dabei wird auf den Zusammenhang zwischen Sterilisierungsquote und pathologisch-anatomischer Beschaffenheit des Resektionsmaterials eingegangen werden, und die Kulturergebnisse im Hinblick auf verschiedene Gesichtspunkte wie: Alter des Patienten, Alter der Tuberkulose, Dauer und Erfolg der präoperativen Therapie behandelt werden; ein weiterer Abschnitt befaßt sich mit dem Phänomen der färbbaren, aber nicht züchtbaren Bakterien im Resektionsmaterial. Schließlich wird noch auf die Resistenzverhältnisse bei den operierten Patienten eingegangen.

Das Zahlenmaterial stammt aus eigenen Erhebungen, die sich auf ein Material von 151 Fällen operativ behandelter Tuberkulosen im Zentralkrankenhaus Gauting beziehen, und aus entsprechenden Untersuchungen anderer Autoren, von denen besonders Canetti vom Pasteur-Institut in Paris in seinem Bericht vor dem New Yorker Tuberkulosekongreß 1969 aufschlußreiche und, auf Grund eines sehr umfangreichen Untersuchungsmaterials von über 2500 Fällen, fundierte Ergebnisse geliefert hat.

Wenn zunächst auf die verschiedenen Indikationen zum

operativen Vorgehen eingegangen wird, so soll damit kein vollständiger Katalog aller denkbaren Indikationen geboten werden, sondern einerseits auf Problematik und Schwierigkeit der Operationsindikationen bei der Tuberkulose überhaupt hingewiesen werden, andererseits einige grundlegende Erwägungen verschiedener Autoren zu dieser Frage angeführt werden, um die Interpretation meiner Ergebnisse zu erleichtern bzw. dem ganzen Komplex einen gewissen Bezugspunkt zu geben.

2. Indikationen zur Operation bei der Tuberkulose

1. Lungentuberkulose

Noch vor wenigen Jahren, als das Spektrum der uns zur Verfügung stehenden hochwirksamen antituberkulösen Medikamente sehr begrenzt war, bot der Versuch, unter Voraussetzung einer gewissen Abgrenzbarkeit des Prozesses den Krankheitsherd durch einen chirurgischen Eingriff zuverlässig zu beseitigen, einen hoffnungsvollen Aspekt. Dazu schrieb 1963 Adelberger (1): "Wir können unseren Kranken am besten, am zuverlässigsten und am raschesten mit der Anwendung der Resektionsmethode zur Heilung verhelfen. Die Resektionsmethode ist damit bei uns zur Methode der Wahl geworden bei allen chronisch-rezidivierenden Tuberkulosen, soweit die tuberkulostatische Therapie nicht zur bleibenden Inaktivität und zur sicheren Entseuchung geführt hat. Nur Alter, Sitz und Ausdehnung des Prozesses sowie völlige Resistenz gegenüber den großen Tuberkulostatika können noch eine Einschränkung der Indikation zur Resektion bringen."

Der Ausnahme der Patienten mit völliger Resistenz gegen antituberkulöse Medikamente widersprach ein anderer Autor, P. Wurnig (16): "Eine totale Resistenz ist nach der vorherrschenden Meinung keine Kontraindikation, sondern eine Indikation zu aktiv-operativem Vorgehen, da die Entwicklung der bakteriellen Resistenz bedeutet, daß konservative Maßnahmen versagt haben". Allerdings seien in diesen Fällen

zwei Bedingungen zu erfüllen: 1. Die Indikation darf nicht zu spät gestellt werden, da die Situation um so ungünstiger wird, je länger die Zeit fortschreitet. 2. Es muß das sicherste Sanierungsverfahren gewählt werden. (Ablehnung der Segmentresektion und Befürwortung der Lobektomie, da in diesen Fällen mit einer erhöhten Komplikationsrate zu rechnen ist.)

Durch die Erfahrungen im Zentralkrankenhaus Gauting, die anhand des reichhaltigen Krankengutes gewonnen wurden, sind wir gegenwärtig in der Lage, folgende klarer definierte Zusammenstellungen der Indikationen zur chirurgischen Behandlung der Lungentuberkulose zu geben:

1. Häufigster Anlaß eines chirurgischen Eingriffs ist die differentialdiagnostische Abklärung bei Verdacht auf zusätzliche, nichttuberkulöse Veränderungen. Bei der Überlegung zur Resektion ist zu berücksichtigen, daß es sich nicht um hochinfektiöse Tuberkulosen handeln darf; diese werden allerdings ohnedies durch eine exakte Voruntersuchung ausgeschlossen.

2. Die "klassischen" Indikationen wie: Zerstörte Lunge, Bronchusstenose, "therapieresistente Kaverne", weiterhin soziale Gesichtspunkte, wie Berufsfrage und familiäre Verhältnisse, sowie erhöhtes Rückfallrisiko haben durch die uns jetzt in die Hand gegebenen hochwirksamen Medikamente an Bedeutung verloren und sind mit aller Zurückhaltung anzuwenden.

3. In seltenen Fällen kommen atypische Mykobakteriosen zur Operation, bei denen vielfach resistente Keime vorliegen. Das Risiko des Eingriffs ist gegen das Risiko des Fortbestehens der Krankheit sorgfältig abzuwägen. Atypische Mykobakteriosen werden kaum von Mensch zu Mensch übertragen, so daß die seuchenhygienische Indikation hier nicht herangezogen werden kann.

4. Allgemein ist bei jeder Überlegung zur Resektion nicht der verbleibende Röntgenschatten, sondern das phthisiologische Risiko entscheidend, das sowohl durch optimale medikamentöse V o r behandlung als auch N a c h behandlung ausgeschaltet werden muß. Die früher vertretene Ansicht, man solle ein Medikament während der Vorbehandlung zurückhalten, um es als "Reservemittel" bei der Nachbehandlung einsetzen zu können, ist heute überholt.

Unerläßlich für die Indikationsstellung sind in jedem Einzelfall neben der örtlichen Klärung des Befundes ausgiebige funktionelle Untersuchungen des gesamten kardiopulmonalen Systems zur Gewährleistung der postoperativen Funktionsfähigkeit, zumindest in Form der Ergospirometrie und der Elektrokardiographie.

Auf Grund der gegenwärtigen Tuberkulosesituation wird somit die Indikation zur Resektionsbehandlung der Lungentuberkulose wesentlich zurückhaltender gestellt als noch vor wenigen Jahren.

2. Pleuratuberkulose

Bei der pleuralen Resthöhle besteht eine uneingeschränkte Indikation zu chirurgischem Vorgehen. Eine Dekortikation ist angezeigt bei einer massiven Verschwartung der Lunge nach einer Pleuritis exsudativa oder Empyem, die zur erheblichen Beeinträchtigung der Atemfunktion und beim Jugendlichen zu einer sekundären Kyphoskoliose führen können. Auch nach einer Pneumothoraxbehandlung kann die Lunge unter einem chronischen Exsudat so verschwartet sein, daß sie ihre Elastizität und Fähigkeit zur Wiederentfaltung verliert. Sie bleibt kollabiert, wenn nicht durch die Dekortikation die Funktion wieder hergestellt wird, worauf Schmidt (13) besonders hinwies.

Es gibt Fälle, bei denen die Resektion der Schwarte nicht möglich ist. Hier muß nach Blaha und Vajkoczy nach wie vor nach vorgängiger Leerung und Reinigung die Thorakoplastik durchgeführt werden (5).

Auch bei den Eingriffen an der Pleura ist die präoperative medikamentöse Beeinflussung sowie die Nachbehandlung für den Erfolg entscheidend.

3. Lymphknotentuberkulose

Bei tuberkulös vergrößerten Lymphknoten und solchen mit Erweichungen oder Fistelbildung erscheint die Exstirpation ratsam, da sie in diesem Stadium kaum auf medikamentöse Therapie ansprechen. Zur Verhinderung der Streuung in andere Organe ist eine zusätzliche Verabreichung antituberkulöser Medikamente unerläßlich. In den-in der Klinik allerdings selten gesehenen - Frühstadien der Lymphknotentuberkulose sollte auf die Exstirpation nur dann verzichtet werden, wenn eine medikamentöse Therapie r a s c h zum Erfolg führt. Die Vorstellung von Mordasini (9), man solle die Operation möglichst vor der Erweichung der Drüsen, aber nach dem Abklingen aller entzündlichen Erscheinungen vornehmen, ist in der Praxis wohl nur selten zu verwirklichen.

4. Knochen- und Gelenktuberkulose

Die Tuberkulose der Knochen stellt eine chronische Osteomyelitis mit spezifischen Erregern und spezifischem Gewebe dar. Nach den Grundsätzen der Behandlung der chronischen Osteomyelitis ist die Ausräumung des Herdes mit Abräumung des Detritus, mit Entfernung der Sequester und mit Abtragung erkrankten Gewebes gegenwärtig als der klassische Eingriff zu betrachten. Herdferne Operationen, wie Spananlagerung, wurden früher häufig vorgeschlagen und durchgeführt (12), sind aber von minderer Einwirkung.

Bei den Erkrankungen der Gelenke kommen sowohl phthisiologische Überlegungen als auch funktionelle und Rehabilitations-

erwägungen zum Tragen. Die Erhaltung der Beweglichkeit der Gelenke wird besonders im jugendlichen Alter angestrebt werden. Hat der tuberkulöse Prozeß jedoch wie im Falle einer Destruktionscoxitis nicht nur die Gelenkweichteile befallen, sondern auch zu mehr oder weniger ausgedehnten Zerstörungen der korrespondierenden Gelenkanteile geführt, so wird man eine feste, möglichst knöcherne Ankylose in guter Gebrauchsstellung zu erreichen suchen (12).

5. Urogenitaltuberkulose

Mit der Verbesserung der medikamentösen Beeinflußbarkeit von Urogenitaltuberkulosen wird die Indikation zur Operation im Zentralkrankenhaus Gauting mehr und mehr mit Zurückhaltung gestellt. 1954 riet Mordasini (9) noch zur Nephrektomie bei der Trias: Pyurie, Bazillurie, functio laesa. Nach Wenderoth (15) ist die Nephrektomie das Verfahren der Wahl bei fortgeschrittener Organzerstörung und tuberkulöser Pyonephrose, gleichzeitig bestehender Harnleitertuberkulose und "Versagen der Chemotherapie". Die sogenannte stumme Niere könne eine Indikation zur Nephrektomie sein, falls nicht durch Beseitigung einer tuberkulös bedingten Abflußstörung die Funktion wieder hergestellt werden könne.

Nach den Erfahrungen im Zentralkrankenhaus Gauting ist es trotz zurückhaltender Indikationsstellung nach wie vor vertretbar, völlig zerstörte Organe und Organteile, wie beispielsweise Nebenhoden oder Nieren, zu entfernen. Auch hier gelten die allgemeinen Grundsätze der optimalen präoperativen Tuberkulosebeeinflussung. So stellt auch nach der Ansicht von Bálint und Kiss (3) eine Nephrektomie ohne eine mindestens drei Monate lange antituberkulöse Vorbehandlung - falls keine vitale Indikation zur Operation besteht - einen Kunstfehler dar.

Eine Ausnahme von der zurückhaltenden Einstellung zum operativen Vorgehen bildet nach Wenderoth (15) die Epididymek-

tomie bzw. Teilresektion zur Sicherung der Diagnose und Beseitigung eines verkäsenden Herdes und letzthin zum Schutz des Hodens.

Grundsätzlich ist es richtig, bei der Tuberkulose chirurgisch zurückhaltend zu sein. Mit Bedenken sind chirurgische Maßnahmen wie Ablatio mammae bei der Mammatuberkulose zu betrachten. Voraussetzung für jede chirurgische Behandlung ist eine gezielte, überwachte, planmäßige, langdauernde Behandlung mit Medikamenten. Chirurgie und Medikamentenbehandlung müssen sich gegenseitig ergänzen.

3. Methode der Arbeit

Aus dem Operationsbuch der chirurgischen Abteilung des Zentralkrankenhauses Gauting wurden sämtliche Fälle herausgesucht, bei denen Körpergewebe reseziert und das gewonnene Gewebe einer bakteriologischen Untersuchung zugeführt worden war: Lobektomien, Segmentresektionen, Keilresektionen, Dekortikationen, Lymphknoten-Exstirpationen, Gelenkausräumungen, Rippenteilresektionen, Sequesterentfernungen, Nephrektomien, Nephroureterektomien, Nebenhodenresektionen. Die Operationen liegen in dem Zeitraum zwischen März 1967 und Oktober 1969; vorher waren regelmäßige bakteriologische Untersuchungen der Resektionspräparate nicht durchgeführt worden.

Nun wurde ein Formblatt entworfen, auf dem anhand der Krankengeschichten bzw. Entlassungsberichte und der Laborprotokolle, ferner anhand der röntgenologischen und pathologisch-histologischen Befunde alle für meine Untersuchung wichtigen Fakten einheitlich für jeden Patienten vermerkt wurden: Name und Alter des Patienten, Art und Datum der Operation, wievieltes Heilverfahren, Alter der Tuberkulose, Vorbehandlungsdauer bis zur Operation, verabreichte Tuberkulostatika bis zur Operation, Bakteriennachweis im Sputum, Urin, Absaug-

material usw. vor der Operation mit dem Datum des letzten Nachweises, Resistenzbestimmungen, bakteriologische Ergebnisse aus dem Operationsmaterial (mikroskopische und kulturelle), pathologisch-histologischer Befund des Operationsmaterials.

Die numerierten Formblätter wurden nach Organgruppen geordnet und die Einzelergebnisse in die entsprechenden Spalten einer Gesamtliste übertragen. Diese Liste wurde dann, je nach dem zu untersuchenden Aspekt, ausgewertet.

Leider ging eine Anzahl von Fällen der Untersuchung dadurch verloren, daß eines oder mehrere wichtige Daten fehlten und trotz intensiven Bemühens nicht beschafft werden konnten, z.B. einige Ergebnisse aus nachweisbar angelegten Kulturen aus Resektionspräparaten. Weiterhin wurden nur solche Fälle berücksichtigt, bei denen tatsächlich eine Tuberkulose vorgelegen hatte; so waren zahlreiche Resektionen, besonders im Bereich der Lunge, wegen maligner Tumoren durchgeführt worden. Bei anderen Operationen wiederum waren nur Abstriche von dem erkrankten Gewebe gemacht worden; auch diese Fälle wurden nicht berücksichtigt. Bei einer kleinen Anzahl von Operationen wurde überhaupt davon abgesehen, Resektionsgewebe der bakteriologischen Untersuchung zuzuführen. So ist schließlich die relativ geringe Anzahl von 151 für meine Untersuchung verwertbaren Fällen bei einem insgesamt sehr umfangreichen Operationsgut im Zentralkrankenhaus Gauting zu erklären.

Für dieses Krankengut von 151 Fällen ist, abgesehen von den bakteriologischen Methoden, auf Grund der Ergebnisse der pathologisch-histologischen Untersuchung das Vorliegen einer aktiven oder erloschenen Tuberkulose gesichert.

4. Bakteriologisches Verfahren

Im Institut für Laboratoriumsdiagnostik des Zentralkrankenhauses Gauting unter der Leitung von Professor Dr. K.F. Petersen wird folgendermaßen vorgegangen, um die Anwesenheit von Tuberkelbakterien im Resektionspräparat nachzuweisen:

Das resezierte Gewebsmaterial wird im Pathologischen Institut makroskopisch und im mikroskopischen Schnitt untersucht, meist wird dort auch eine Ziehl-Neelsen-Färbung zum Nachweis säurefester Bakterien durchgeführt.

Ein Teil des Resektionspräparates - nach Möglichkeit ein Stück aus dem tuberkulösen Hauptherd - wird vom Chirurgen in einer Petrischale direkt dem bakteriologischen Labor des Hauses übersandt, in manchen Fällen wird zur Wahl eines geeigneten Gewebsbezirkes der Pathologe zugezogen.

Das Untersuchungsmaterial muß zunächst homogenisiert werden, um die in Gewebe, Schleim, Knochengeschabsel usw. eingebetteten Tuberkelbakterien von den sie umgebenden Hüllen zu befreien. Dazu wird das Gewebestück klein zerschnitten und zusammen mit etwas sterilem Sand in ein starkwandiges Zentrifugenglas gebracht. Nach Zugabe von steriler physiologischer Kochsalzlösung wird der Inhalt sorgfältig zermörsert.

Nun wird das Untersuchungsmaterial mit Trinatriumphosphat behandelt, um die Begleitbakterien abzutöten. 1 ml des Untersuchungsmaterials wird mit ca. 5 ml Trinatriumphosphatlösung versetzt, gründlich geschüttelt und dann für ca. 16 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Anschließend wird mit 3ooo U/min. zentrifugiert, der Bodensatz unter Zuhilfenahme von Bromkresolpurpur als Indikator mit Salzsäure neutralisiert und mit Kapillaren auf drei bereitstehende unterschiedliche Nährböden tropfenweise verimpft. Außerdem wird von dem angereicherten Material ein Ausstrichpräparat mit Auramin-

Färbung für die mikroskopische Untersuchung angefertigt.

Als Kultur-Nährboden wird im Zentralkrankenhaus Gauting das Löwenstein-Jensen-Medium mit Glycerin in einer Endkonzentration von o,75 % verwendet.

Es enthält:	Monokaliumphosphat	o,4 %
	Magnesiumsulfat	o,o4 %
	Magnesiumcitrat	o,1 %
	l-Asparagin	o,6 %
	Glycerin doppelt destilliert	2 %

Um evtl. vorliegenden Mykobakterien vom Typus bovinus ein besseres Wachstum zu ermöglichen, wird außerdem eine Kultur auf einem Nährboden derselben Zusammensetzung mit Brenztraubensäure (Natriumsalz) anstelle Glycerin angelegt.

Schließlich wird noch eine Kultur auf dem Blutnährboden nach Tarshis angelegt.

Er enthält:	Difco-Bacto-Agar	16 g
	Glycerin	8 ml
	Aqua dest.	6oo ml
	Penicillin	4ml=8ooooo IE
	Konservenblut	2oo ml

Eine Kultur gilt dann als negativ, wenn nach 8 Wochen noch kein Bakterienwachstum zu erkennen ist.

5. Ergebnisse

a) Aufschlüsselung der Operationen

Operationen an der Lunge: 1 Pneumonektomie, 54 Lobektomien, 2o Segment- bzw. Subsegmentresektionen, 4 Keilresektionen, 1 Kaverneneröffnung nach Kleesattel mit Gewebeentnahme.	8o
Dekortikationen:	12
Lymphknotenexstirpationen: 16 aus der Halsregion, 2 aus der Achselregion	18
Operationen an Gelenken: 3 Ausräumungen des Hüftgelenks, 3 des Ileosakralgelenks, 2 des Ellenbogengelenks, 4 des Kniegelenks, 2 des Handgelenks, 1 des Sprunggelenks, 2 des Sternoclavikulargelenks.	17
Operationen an Knochen: 9 Ausräumungen von Wirbeln bzw. Wirbelserien, 1 Ausräumung einer Defekthöhle der Wirbelsäule, 1 Ausräumung einer Bandscheibe, 2 Resektionen von Rippen bzw. Rippenknorpeln .	13
Nierenoperationen: 1 Nephrektomie, 4 Nephro-Ureterektomien.	5
Nebenhodenresektionen:	6
Gesamtzahl:	151

b) Aufschlüsselung des Alters der Patienten

Zur Aufschlüsselung des Alters der operierten Patienten wurden 7 Altersgruppen gebildet; Stichtag war der Tag der Operation. Die jeweils höchsten Patientenzahlen bei jeder Operationsart sind unterstrichen.

Tabelle 1: Die Verteilung der operierten Patienten auf 7 Altersgruppen

Alter der Patienten in Jahren	Anzahl der Operationen an: Lunge u. Pleura	Lymphknoten	Gelenke u. Knochen	Nieren	Nebenhoden
jünger als 2o (1)	5	1	2	-	-
2o-29 (2)	<u>34</u>	<u>5</u>	7	-	1
3o-39 (3)	<u>3o</u>	<u>5</u>	<u>9</u>	1	1
4o-49 (4)	16	3	5	<u>2</u>	<u>3</u>
5o-59 (5)	5	3	3	1	-
6o-69 (6)	2	1	1	1	1
älter als 69 (7)	-	-	3	-	-

Man sieht, daß die meisten Operationen an Lunge und Pleura bei den Patienten aus den Altersgruppen 2 und 3, d.h. den 2o- bis 39jährigen, durchgeführt wurden, bei den folgenden Altersgruppen nimmt die Häufigkeit stark ab. Ein entsprechendes Ergebnis liefert die Aufschlüsselung der Lymphknotenoperationen. Bei den Operationen an Gelenken, Knochen, Nieren und Nebenhoden liegt das am häufigsten angetroffene Alter etwas höher, wobei auch hier Patienten aller Altersgruppen vertreten sind; immerhin wurden 3 Patienten im Alter von über 7o Jahren einer Gelenkausräumung unterzogen.

c) Gesamtübersicht der Ergebnisse aus mikroskopischer Untersuchung und Kultur

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse aus allen Gruppen von Operationspräparaten zusammengestellt, um zunächst ein Bild von den z.T. erheblich differierenden Quoten auch innerhalb der einzelnen Gruppen zu vermitteln. Dabei werden die Präparate, in denen Tuberkelbakterien bzw. säurefeste

Bakterien nachgewiesen wurden, als "kulturell positiv" bzw. "mikroskopisch positiv" bezeichnet. Hinter der ermittelten Anzahl erscheint jeweils der resultierende Prozentsatz, bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle innerhalb dieser Gruppe. Die angegebenen Sterilitätsraten in Spalte III. ergeben sich jeweils als die Ergänzung zu 100 %.

Tabelle 2: Gesamtübersicht über den Tuberkelbakteriengehalt von 151 Resektionspräparaten

Lokalisation der Tuberkulose (Anzahl der Fälle)	I Anzahl d. mikr. pos. Präp. nach Anreicherung u. Auraminfärbung	II Anzahl d. mikr. pos. Schnittpräp. nach Ziehl-Neelsen-Färbung	III Anzahl d. kult. pos. Präp. mit St.R. =Sterilitätsrate	IV Anzahl d. kult. und/oder mikr. pos. Präparate
Lunge (8o)	2ovon8o= 25 %	52von6o = 87 %	16von8o = 2o % St.R. 8o%	62von8o = 78 %
Pleura (12)	2von12 = 17 %	3vonlo = 3o %	5von12 = 42 % St.R. 58 %	6von12 = 5o %
Lymphknoten (18)	3von18 = 17 %	7von14 = 5o %	5von18 = 28 % St.R. 72 %	1ovon18 = 57 %
Gelenke (17)	1von17= 6 %	1von8 = 12 %	4von17 = 24 % St.R. 76 %	4von17 = 24 %
Knochen (13)	--	--	4von13 = 31 % St.R. 69 %	4von13 = 31 %
Niere (5)	1von 5 = 2o %	2von4 = 5o %	--	2von5 = 4o %
Nebenhoden (6)	1von6 = 17 %	3von4 = 75 %	2von6 = 33 %	4von6 = 67%
Summe: (151)	28von151 = 19 %	68vonlo6 = 64 %	36von151 = 23 % St.R. 77%	92von151 = 61 %

In den ersten beiden Spalten finden sich die Ergebnisse der beiden mikroskopischen Untersuchungsverfahren, wie sie vorher beschrieben wurden: Von jedem Resektionspräparat wurde im bakteriologischen Labor nach Anreicherung ein Ausstrichpräparat angefertigt und mit Auramin gefärbt (Spalte I) außerdem wurden vom Pathologen Schnittpräparate mit Ziehl-Neelsen-Färbung hergestellte (Spalte II), allerdings nur in 1o6 der insgesamt 151 untersuchten Fälle. Trotzdem ergeben sich bei Umrechnung in Prozent vergleichbare Werte. Die Schnittpräparate ergaben in 64 % der Fälle einen positiven Befund gegenüber nur 19 % bei den Ausstrichpräparaten; die Schnittpräparate aus der Lunge waren sogar zu 87 % positiv. In sehr vielen Fällen stand also einem negativen Ausstrichpräparat ein positives Schnittpräparat gegenüber, der umgekehrte Fall fand sich dagegen zur zweimal.

Den Kulturergebnissen in Spalte III liegt die im Zentralkrankenhaus Gauting angewandte Methode der Vorbehandlung und Züchtung von Tuberkelbakterien aus Resektionsmaterial zugrunde, wie sie im Abschnitt "Bakteriologisches Verfahren" beschrieben wurde.

Spalte IV zeigt, in wie vielen Gewebsproben sich auf i r g e n d e i n e Art und Weise Tuberkelbakterien oder zumindest säurefeste Bakterien nachweisen ließen, also sowohl mit den beiden mikroskopischen Methoden als auch mit der Kulturmethode; dabei wurde die Tatsache, daß den beiden mikroskopischen Untersuchungsmethoden verschieden hohe Gesamtzahlen zugrunde liegen (151 bzw. 1o6), vernachlässigt und die Quoten jeweils auf die Gesamtzahl der Gruppe bzw. bei der Summation auf die Gesamtzahl aller Präparate bezogen.

d) Kulturergebnisse in bezug auf die pathologisch-anatomische Beschaffenheit der Lungenpräparate

Innerhalb dieser Untersuchung über die Kulturergebnisse aus Resektionspräparaten verdient die Frage besondere Aufmerksam-

keit, welche Beziehung zwischen dem Kulturergebnis und dem anatomischen Substrat, das den Nährboden für die Tuberkelbakterien gebildet hat, besteht. Im Falle der Resektionspräparate aus der Lunge, die im folgenden betrachtet werden sollen, stehen der Beantwortung dieser Frage naturgemäß besondere Schwierigkeiten gegenüber. Da bei der Tuberkulose auf kleinstem Raum mehrere Phasen eines Krankheitsstadiums, ja sogar verschiedene Krankheitsstadien nebeneinander bestehen können, die alle im vom Pathologen erstellten histologischen Befund beschrieben sind, fällt eine Klassifizierung der Präparate in starre Gruppen nicht leicht. Weiterhin ist nicht in jedem Fall gesichert, daß der Teil des resezierten Lungenstückes, der für die Anlage einer Gewebskultur verwandt wurde, immer ganz wie das mikroskopisch untersuchte Stück beschaffen ist. Andererseits kann man voraussetzen, daß vom Operateur jeweils ein Gewebsstück aus dem - soweit makroskopisch sichtbar - tuberkulösen Hauptherd der bakteriologischen bzw. histologischen Untersuchung zugeführt wurde.

Unter diesen Vorbehalten wurde eine Einteilung gewählt, die auf die Beschreibung aller möglichen Einzelheiten innerhalb des mikroskopisch untersuchten Gewebes verzichtet, da dies eine Vielzahl von Untergruppen erfordert hätte. Andererseits wurden aber doch die Hauptmerkmale bei der Differenzierung tuberkulöser Läsionen in der Weise berücksichtigt, daß jeweils der Befund, der im Vordergrund des tuberkulösen Geschehens innerhalb der untersuchten Gewebsprobe stand, den Ausschlag für die Klassifizierung gab.

So wurden 5 Gruppen gebildet, auf die sich die Lungenpräparate meines Operationsgutes wie folgt verteilen:

1. Kavernöse Prozesse	29 (36,2 %)
2. Solide käsig-pneumonische Herde	22 (27,5 %)
3. Käseherde mit frischer Einschmelzung	1o (12,5 %)
4. Käseherde mit Kavernisierung	12 (15,o %)
5. Tuberkulome	7 (8,8 %)
Summe:	8o (1oo %)

Die Anlage von Kulturen aus den Gewebsproben brachten folgende Ergebnisse, die einer Ergänzung der Spalte III in Tabelle 2 darstellen:

Tabelle 3: Kulturergebnisse aus 8o Lungenresektionspräparaten, eingeteilt nach der histologischen Beschaffenheit der Präparate

Art der Gewebsprobe	Anzahl der kulturell positiven Präparate	Sterilitätsrate
Kavernöse Prozesse	7 von 29 = 24 %	76 %
Solide käsig-pneumonische Herde	2 von 22 = 9 %	91 %
Käseherde mit frischer Einschmelzung	1 von 1o = 1o %	9o %
Käseherde mit Kavernisierung	3 von 12 = 25 %	75 %
Tuberkulome	3 von 7 = 43 %	57 %

Obwohl auf die Bedeutung der Kulturergebnisse erst später eingegangen werden soll, sei hier kurz auf die niedrige Sterilitätsrate der Gruppe der Tuberkulom-Präparate hingewiesen, die beim Vergleich mit den anderen Gruppen etwas überrascht. Die Erklärung liegt wohl in der oben erwähnten vergröbernden Klassifizierung der Präparate; man muß nämlich bei der hohen Quote kulturell positiver Präparate berücksichtigen, daß bei 6 der 7 Tuberkulom-Präparate vom Pathologen entweder frische Einschmelzungen im Tuberkulom oder Übergänge in Kavernisierungen mitbeschrieben wurden. Dies deutet auf eine größere Aktivität der Tuberkulose hin, als es bei einem ruhenden oder am Ende einer Entwicklung stehenden Tuberkulom der Fall wäre. So waren in dem einen Fall, bei dem der Pathologe mikroskopisch keine Aktivität der Tuber-

kulose erkennen konnte, die Kulturergebnisse sowohl aus dem Sputum vor der Operation als auch aus dem Resektionsmaterial negativ.

e) Gegenüberstellung der Kulturergebnisse bei Erstheilverfahren und Wiederholungsheilverfahren

Es wurde eine Gruppe gebildet, in der die Kulturergebnisse aus Operationspräparaten von Patienten im ersten stationären Heilverfahren berücksichtigt sind und eine andere Gruppe für die Patienten in Wiederholungsheilverfahren; darin sind Patienten mit bis zu 5 Heilverfahren enthalten bzw. solche, die das Heilverfahren für eine so lange Zeit unterbrochen hatten, daß eine Verschlechterung des Krankheitsbildes eingetreten war.

Tabelle 4: Die Kulturergebnisse aus den Resektionspräparaten, unterteilt nach Patienten im Erstheilverfahren (Erst-HV) und Wiederholungsheilverfahren (Wdh-HV)

Art der Gewebsprobe	Anzahl d. kulturell pos. Präparate bei: Pat. im Erst-HV	Pat. im Wdh-HV
Lunge:		
Kavernen	3 von insg. 12=25%	4von insges. 17=24%
Käseherde und Tuberkulome	7 von insg. 29=24%	2von insges. 22= 9%
Pleura	5 von insg. 1o=5o%	Ovon insges. 2
Lymphknoten	2 von insg. 1o=2o%	3von insges. 8=38%
Gelenke	3 von insg. 1o=3o%	1von insges. 7=14%
Knochen	1 von insg. 5=2o%	3von insges. 8=38%
Nieren	O von insg. 5	--
Nebenhoden	1 von insg. 3=33%	1von insges. 3=33%

f) Zusammenhang zwischen den Kulturergebnissen aus den Operationspräparaten und dem Alter der Tuberkulose

1. Lungenpräparate

Es wurden 6 Altersgruppen von Tuberkulosen gebildet, wobei zweckmäßigerweise die begrenzenden Zeiträume verschieden lang gewählt wurden; es interessiert kaum, wie sich eine vier Jahre alte Tuberkulose von einer beispielsweise sieben Jahre alten unterscheidet, wohl aber, ob eine zwei Monate alte, frische Erkrankung sich in einem anderen Kulturergebnis manifestiert als eine sechs Monate bestehende, schon ausgiebig behandelte Erkrankung. Als Erkrankungsbeginn wurde der Termin der Erstfeststellung der Tuberkulose angenommen, der natürlich nie dem tatsächlichen Krankheitsausbruch entspricht; andererseits war nur dieser behelfsmäßige Termin erfaßbar. Als Alter der Tuberkulose gilt also der Zeitraum zwischen Erstfeststellung der Tuberkulose und Tag der Operation. Es wurden hier die Kavernen einerseits und die Käseherde und Tuberkulome andererseits zusammengefaßt. Schließlich wurden noch beide Substratgruppen zusammengefaßt.

Tabelle 5: Verteilung der positiven Kulturergebnisse aus den Lungenpräparaten auf 6 Altersgruppen von Tuberkulosen

Alter der Tuberkulose		I Kavernen		II Käseherde und Tuberkulome		III Zusammenfassung von I und II	
		Anzahl	pos. Kulturergebn.	Anzahl	pos. Kulturergebn.	Anzahl	pos. Kulturergebn.
bis 3 Mon.	(1)	-	-	4	1 = 25 %	4	1 = 25 %
über 3 bis 6 Mon.	(2)	1	-	1o	4 = 4o %	11	4 = 36 %
über 6 bis 12 Mon.	(3)	8	2 = 25 %	11	1 = 9 %	19	3 = 16 %
über 12 Mon. bis 2 Jhr	(4)	4	1 = 25 %	3	-	7	1 = 14 %
über 2 Jhr bis 3 Jhr	(5)	3	1 = 33 %	1o	1 = 1o %	13	2 = 15 %
über 3 Jhr	(6)	13	3 = 23 %	13	2 = 15 %	26	5 = 19 %

Betrachtet man die Gruppen "Kavernen" (Spalte I) und "Käseherde und Tuberkulome" (Spalte II), so fällt zunächst auf, daß die Häufigkeit kulturell positiver Operationspräparate bei den Kavernen in allen Altersgruppen recht ausgeglichen ist. Es sei darauf hingewiesen, daß von den 3 kulturell positiven Präparaten in Gruppe 6 die Tuberkulose in 2 Fällen immerhin seit 13 Jahren, in einem Fall sogar seit 15 Jahren bekannt war.

Bei den Käseherden und Tuberkulomen ist das Bild weniger einheitlich; der höchste Prozentsatz an positiven Präparaten ist in der Altersgruppe 2 anzutreffen, also nicht in der Gruppe mit den "jüngsten" Tuberkulosen.

Die Zusammenfassung aus beiden Substratgruppen bietet wieder eine ausgeglichene Verteilung, wenn auch die Präparate der beiden ersten Altersgruppen prozentual etwas häufiger positive Kulturbefunde lieferten als die der folgenden Altersgruppen.

2. Pleurapräparate

Die 12 Pleura-Operationspräparate gehörten zu Patienten, bei denen die Tuberkulose zwischen 3 und 16 Monate lang bekannt war, davon in 4 Fällen seit 5 Monaten, ansonsten gleichmäßig innerhalb dieses Zeitraumes verteilt.

Die 5 positiven Operationspräparate innerhalb dieser Gruppe gehörten zu Patienten, bei denen die Tuberkulose in 2 Fällen 3 Monate und in je einem Fall 3, 4 und 5 Monate lang bekannt war, also zu relativ "jungen" Tuberkulosen.

3. Lymphknotenpräparate

Bei den 18 Lymphknotenoperationen differierte das bekannte Alter der Tuberkulose sehr stark: zwischen 1 Monat und 24

Jahren. Von den 5 kulturell positiven Präparaten war in 3 Fällen die Tuberkulose seit 3 Monaten bekannt, in einem Fall seit 7 Jahren und in einem Fall seit 24 Jahren; diese Auswahl zeigt also eine ebensolche Streuung wie die gesamte Gruppe.

4. Gelenk- und Knochenpräparate

Bei den 3o Operationspräparaten aus Gelenken und Knochen lag das bekannte Alter der Tuberkulose zwischen einem Monat und 28 Jahren, wobei hier der Anteil von Tuberkulosen sehr hoch ist, die schon seit einem oder mehreren Jahrzehnten bekannt waren (9 Fälle). Bei den 8 kulturell positiven Operationspräparaten war die Tuberkulose nur in einem Fall schon seit 13 Jahren bekannt, in den restlichen Fällen zwischen 8 und 26 Monaten. Wie bei den Pleura-Präparaten scheint auch in dieser Gruppe die Chance, Tuberkelbakterien im Operationspräparat zu finden, bei den relativ "jungen" Tuberkulosen am größten zu sein.

5. Nierenpräparate

Bei den 5 Nierenpräparaten war die Tuberkulose seit 6 Monaten bis 4 Jahren bekannt. Das Kulturergebnis aus den Operationspräparaten war immer negativ.

6. Nebenhodenpräparate

Die Nebenhodentuberkulose war bei den 6 Patienten meines Krankengutes in einem Fall seit 5 Jahren bekannt, in den übrigen Fällen seit 1 bis 7 Monaten. Bei den beiden kulturell positiven Operationspräparaten war die Tuberkulose seit 1 bzw. 3 Monaten bekannt gewesen, die Dauer der Chemotherapie belief sich auf lediglich 1 bzw. 2 Wochen, also extrem kurze Zeit; hier entspricht die Anwesenheit von züchtbaren Bakterien ganz unseren Erwartungen.

g) Patienten mit dauerhaft negativem Sputum oder Urin

In dieser Aufstellung wurden die Fälle, bei denen der letzte positive Sputum- bzw. Urinbefund (kulturell oder mikroskopisch) am Operationstag mindestens 3 Monate zurück lag, als "dauerhaft Sputum- bzw. Urin-negativ" definiert. Wie verhielt sich in diesen Fällen die Sterilität des Operationspräparates?

Tabelle 6: Kulturergebnisse bei Patienten mit präoperativ dauerhaft negativem Sputum

Art der Gewebsprobe	Anz.d.Pat. m.dauerhaft negativem Sputum	Anzahl d.kult. pos. Präp. bei Pat. mit dauerhaft neg. Sput.	Gesamtquote kult positiver Präparate
Kavernen	18v.insg.29=62%	4von insg.18=22%	
Käseherde	32v.insg.44=73%	3von insg.33= 9%	
Tuberkulome	5v.insg. 7=71%	1von insg. 5=2o%	
Lungenpräparate insges.	55v.insg.8o=69%	8von insg.55=15%	2o%

Nieren: Keines der 5 Operationspräparate ergab einen positiven Kulturbefund. Der letzte positive Kulturbefund aus dem Urin lag zum Operationstermin jeweils 1 Monat, 3 Monate (in 2 Fällen), 4 Monate und 5 Monate zurück.

Nebenhoden: Von 6 Operationspräparaten waren 2 kulturell positiv. In beiden Fällen war der Urin bis zum Operationstermin kulturell positiv gewesen. Von den restlichen 4 (negativen) Präparaten waren nur in 1 Fall nie Tuberkelbakterien im Urin nachgewiesen worden, in den 3 restlichen Fällen war der Urin bis zum Operationstermin kulturell positiv.

h) Gewebsproben mit nicht züchtbaren Tuberkelbakterien

In den Resektionspräparaten und auch anderen Untersuchungsmaterialien von Patienten, die einer längeren Chemotherapie unterzogen wurden, finden sich nicht selten im Ausstrichpräparat Tuberkelbakterien oder genauer: säurefeste Bakterien, die auf keinem Nährmedium zum Ausbilden von Kulturen zu bringen sind. Wie groß die Bedeutung dieses bekannten Phänomens der mikroskopisch sichtbaren, aber nicht züchtbaren Tuberkelbakterien für die Präparate meines Operationsgutes ist, soll hier betrachtet werden.

Tabelle 7: Der Anteil der Resektionspräparate mit mikroskopisch sichtbaren, aber nicht züchtbaren Tuberkelbakterien am Operationsgut

Art der Gewebsprobe	Anzahl der Präp.mit mikr.sichtbaren, aber nicht züchtbaren Tuberkelbakterien
Kavernöse Prozesse	15 von insgesamt 29 = 52 %
Solide käsig-pneumonische Herde	14 von insgesamt 22 = 64 %
Käseherde mit frischer Einschmelzung	6 von insgesamt 1o = 6o %
Käseherde mit Kavernisierung	8 von insgesamt 12 = 67 %
Tuberkulome	3 von insgesamt 7 = 43 %
Lungenpräparate insgesamt	46 von insgesamt 8o = 58 %
Pleura	1 von insgesamt 12 = 8 %
Lymphknoten	5 von insgesamt 18 = 28 %
Gelenke	- - -
Knochen	- - -
Nieren	2 von insgesamt 5 = 4o %
Nebenhoden	2 von insgesamt 6 = 33 %
Summe aller Präparate	56 von insgesamt 151 = 37 %

i) Zusammenhang zwischen den Kulturergebnissen und der Dauer der medikamentösen Therapie

In der folgenden Aufstellung wurden die Patienten unter dem Gesichtspunkt betrachtet, wie lange sie vor der Operation mit Tuberkuloseheilmitteln behandelt worden waren, um aus den Kulturbefunden der Operationspräparate möglicherweise eine Aussage darüber zu machen, welche Vorbehandlungsdauer am häufigsten zu einer Herdsterilisierung führt. Das Kriterium der Vorbehandlungsdauer scheint aufschlußreicher und exakter zu sein als das der bekannten Krankheitsdauer oder der Zahl der vorangegangenen Heilverfahren, da die Dauer der medikamentösen Therapie ganz genau den Krankengeschichten zu entnehmen war und man somit gut vergleichbare Daten erhält. Aus diesem Grunde wurde für diese Aufstellung nur die Dauer der medikamentösen Behandlung im Zentralkrankenhaus Gauting berücksichtigt, unabhängig von der Behandlung bei evtl. zurückliegenden Heilverfahren; lediglich bei den Patienten, die im Rahmen eines laufenden Heilverfahrens von anderen Tuberkulosekliniken nach Gauting verlegt wurden, um dort operiert zu werden, wurde die vorangegangene Behandlung entsprechend berücksichtigt, um nicht das Gesamtbild durch extrem "kurze" Vorbehandlungszeiten zu verfälschen.

Für die Lungen-Operationspräparate wurden 4 Zeitintervalle von jeweils 3 Monaten gebildet, in welche die Patienten je nach Vorbehandlungsdauer eingeordnet wurden; Stichtag ist der Tag der Operation. Da die Patienten bis auf verschwindend wenige Ausnahmen (4 Fälle bei insgesamt 80 Lungenoperationen) mit mindestens 3 der gebräuchlichen antituberkulösen Medikamente vorbehandelt waren, in der weit überwiegenden Mehrheit mit einer Dreierkombination aus PAS (Para-Amino-Salicylsäure), Isoniazid und Streptomycin, und sich so ein sehr einheitliches Bild ergibt, wurde nicht noch extra die Behandlung nach den einzelnen Medikamenten aufge-

schlüsselt.

Die Aufschlüsselung der Resektionspräparate von extrapulmonalen Tuberkulosen nach der Dauer der medikamentösen Vorbehandlung bringt in meinem Operationsgut wenig aufschlußreiche Ergebnisse; sie sind hier aber der Vollständigkeit halber angeführt.

1. Lungenpräparate

Tabelle 8: Kulturergebnisse aus den Lungenresektions-Präparaten in Abhängigkeit von der Dauer der präoperativen Therapie

Dauer d.medik.Therapie in Monaten bis zur Operation		Anzahl der Patienten mit kulturell posit. Resektionspräparaten	Sterilitätsrate
bis 3	(1)	7 von insges.44 = 16%	84 %
über 3 bis 6	(2)	2 von insges.13 = 15%	85 %
über 6 bis 9	(3)	1 von insges.13 = 8 %	92 %
über 9	(4)	6 von insges.1o = 6o%	4o %

2. Pleura-Präparate

Bis auf einen Patienten, der vor der Dekortikation ein Jahr und 4 Monate lang Medikamente erhalten hatte (im Operationspräparat fanden sich keine sichtbaren und züchtbaren Bakterien), war in keinem Fall mehr als 2 Monate im Gautinger Krankenhaus vorbehandelt worden. Die 5 kulturell positiven Präparate gehörten zu Patienten, die in 1 Fall 2 Wochen, in 3 Fällen 4 Wochen und in einem Fall 8 Wochen vorbehandelt worden waren.

3. Lymphknoten-Präparate

Die genaue Feststellung der Dauer der medikamentösen Therapie vor den Lymphknoten-Exstirpationen war bei vielen Patienten schwierig, da sie zum großen Teil aus anderen Anstalten

zur Operation nach Gauting verlegt und dort vor der Operation nur wenige Tage stationär behandelt worden waren. Daher läßt sich bei nur 5 kulturell positiven Operationspräparaten kaum eine allgemein gültige Aussage über den zeitlichen Einfluß der antituberkulösen Behandlung machen. Die Vorbehandlungsdauer in Gauting hatte in diesen 5 Fällen zwischen 3 Tagen und 3 Monaten betragen.

4. Knochen- und Gelenkpräparate

Tabelle 9: Kulturergebnisse aus den Knochen- und Gelenkpräparaten in Abhängigkeit von der Dauer der präoperativen Therapie

Dauer der medik. Therapie bis zur Operation in Monaten		Anzahl der Patienten mit kulturell posit. Gewebsproben	Sterilitätsrate
bis 1	(1)	6 von insg. 15=4o %	6o %
über 1 bis 2	(2)	1 von insg. 7=14 %	86 %
über 2 bis 4	(3)	0 von insg. 5	100 %
über 4	(4)	1 von insg. 3=33 %	67%

5. Nierenpräparate

Die Vorbehandlungsdauer bis zu den 5 Nephrektomien in unserem Krankengut betrug zwischen 3 und 7 Monaten. Alle Resektionspräparate waren kulturell negativ.

6. Nebenhodenpräparate

Die Vorbehandlungsdauer hatte bei den 6 Patienten, die einer Nebenhodenresektion unterzogen wurden, zwischen 1 und 8 Wochen betragen. Die beiden Patienten, bei denen die Kultur aus dem Resektionspräparat positiv war, waren 1 bzw. 2 Wochen in Gauting antituberkulös vorbehandelt worden, einer von ihnen bereits im 3. Heilverfahren.

k) Resistenzbestimmungen aus Resektionspräparaten

Es lagen 1o Resistenzbestimmungen bei insgesamt 36 positiven Gewebekulturen aus Resektionspräparaten vor (4 aus der Lunge, 3 aus der Pleura, 1 aus Lymphknoten und 2 aus Knochen).

Zwei Fälle ergaben Resistenz gegenüber INH (1 x Lunge, 1 x Pleura), ein Fall ergab Resistenz gegenüber Cycloserin; die restlichen 7 Fälle zeigten Empfindlichkeit für die üblichen antituberkulösen Medikamente.

Nur in einem Fall (Lungengewebe) lag eine vergleichbare Resistenzbestimmung aus dem Sputum vor. Sie stimmte mit der aus dem Gewebe überein (volle Sensibilität).

Bei den 151 operierten Patienten bestand präoperativ in nur 17 Fällen eine Resistenz gegen ein oder zwei Medikamente = 11 % (Nachweis in Sputum-, Urin- und Gewebekultur).

Dabei traten auf bei

8o	Lungen-Tuberkulosen	1o x	Resistenzen	=	13 %
12	Pleura- "	"	2 x	"	= 17 %
17	Gelenk- "	"	1 x	"	= 6 %
13	Knochen- "	"	1 x	"	= 8 %
5	Nieren- "	"	2 x	"	= 4o %
6	Nebenhoden-	"	1 x	"	= 17 %
18	Lymphknoten-	"	0		= 0 %

6. Diskussion

Zunächst sollen einige allgemeine Anmerkungen zu den später nach besonderen Gesichtspunkten aufgeschlüsselten Ergebnissen dieser Arbeit gemacht werden.

Allgemeine Bemerkungen zu den Ergebnissen:

Betrachten wir die stark differierenden Quoten der auf kulturellem Wege und der durch mikroskopische Untersuchungen

nachgewiesenen Tuberkelbakterien im Resektionsmaterial, wie sie aus der Tabelle 2 hervorgehen. Daß die Kulturergebnisse generell von den mikroskopischen Ergebnissen abweichen, ist nicht überraschend und auf mannigfache Faktoren zurückzuführen: Die Dichte der Bakterienpopulation und damit Chance der optischen Sichtbarmachung, das Phänomen der mikroskopisch sichtbaren, aber nicht züchtbaren Bakterien, die Beschaffenheit der Gewebsproben, die sich unterschiedlich gut zur Aufbereitung und Kulturanlage eignen, oder rein technisch bedingte Fehlerquellen bei der Anlage von Kulturen. Wie stark jeder dieser und anderer Faktoren im Einzelfall und von Gewebeart zu Gewebeart ins Gewicht fallen, ist nicht sicher nachzuweisen, doch wird durch ihr Zusammenwirken die Höhe der Differenz bestimmt.

Auffälliger ist das Auseinandergehen der Ergebnisse bei den beiden mikroskopischen Untersuchungsarten. In den nach Ziehl-Neelsen gefärbten histologischen Schnittpräparaten wurden weit häufiger säurefeste Bakterien gefunden als in den angereicherten Ausstrichpräparaten. Vermutlich ist die Erklärung darin zu suchen, daß der Pathologe die bessere Chance des Auffindens von Bakterien im Untersuchungsmaterial hat, da er mit seinen histologischen Schnitten fast immer das Zentrum des tuberkulösen Geschehens erreichen kann. Auf Grund dieses gezielten Vorgehens und der möglichen Konzentration auf die wirklich in Frage kommenden Bezirke können auch ganz vereinzelte säurefeste Bakterien kaum übersehen werden. Dagegen wird die Auswahl des Materials für die bakteriologische Untersuchung rein makroskopisch vorgenommen. Außerdem hat die Homogenisierung der Gewebsprobe eine weitgehend gleichmäßige Verteilung der säurefesten Bakterien zur Folge, so daß ein Übersehen sehr geringer Bakterienmengen im Ausstrichpräparat wahrscheinlicher wird.

Schließlich soll noch auf ein Ergebnis hingewiesen werden, das die Tabelle 2 ergänzt, zugleich darauf hindeutet, wie

die Quoten von mikroskopischer und kultureller Untersuchung nicht nur im absoluten Vergleich recht stark differieren, sondern auch bei jedem einzelnen Präparat wenig Übereinstimmung erkennen lassen. Untersucht man nämlich, wieviel Präparate g l e i c h z e i t i g kulturell und mikroskopisch einen positiven Befund lieferten, so kommt man auf die geringe Anzahl von 13 bei Berücksichtigung nur der mikroskopischen Präparate nach Anreicherung und auf die Anzahl von 19 bei Mitberücksichtigung der mikroskopischen Schnittpräparate, das entspricht nur 9 % bzw. 13 % der Gesamtzahl von 151.

Im folgenden soll der Tuberkelbakteriengehalt der Lungenresektionspräparate unseres Operationsgutes mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Canetti (6) aus dem Pasteur-Institut in Paris verglichen werden, danach werden die anderen Präparategruppen betrachtet.

Lungentuberkulose

Aus der Tabelle 3 geht hervor, daß die höchsten Sterilitätsraten bei den soliden käsig-pneumonischen Herden und den Käseherden mit frischer Einschmelzung zu finden sind (91 % bzw. 9o %); deutlich niedriger liegen diejenigen für die kavernösen Prozesse und die mit ihnen verwandten Käseherde mit Kavernisierung (76 % bzw. 75 %).

Canetti war es auf Grund der großen Anzahl von Fällen möglich, die Kavernen von Patienten mit Chemotherapie weiter zu unterscheiden. Er unterteilt in: pyogene Kavernen, hämorrhagisch-nekrotische Kavernen, gereinigte Kavernen, gefüllte Kavernen. Dabei fungiert als übergeordnetes Kriterium der Grad der Abstoßung des nekrotischen Materials aus der Kaverne.

Im Falle der Entleerung bildet sich aus der pyogenen Kaverne zunächst eine hämorrhagisch-nekrotische Kaverne, später eine

gereinigte Kaverne. Ist keine Entleerung möglich, so bildet sich aus der zunächst gefüllten Kaverne im Laufe der Behandlung eine fibro-nekrotische Narbe. Für diese Typen differerieren die Häufigkeiten der Sterilität ganz auffällig: 4 % für die pyogenen Kavernen, 28 % für die hämorrhagisch-nekrotischen Kavernen, 69 % für die gefüllten Kavernen und 89 % für die gereinigten Kavernen. Es sind also die beiden letzteren Kavernentypen, die sich anatomisch im fortgeschrittenen Heilungsstadium befinden, in der großen Mehrheit der Fälle steril. Die Prozentzahlen meiner Kavernenpräparate liegen in der Mitte zwischen diesen beiden Typen.

Während in unserem Operationsgut die Sterilitätsraten der Käseherde deutlich über denen der kavernösen Prozesse liegen, ist dies bei Canetti's Fällen nicht so deutlich. In seinem Material fanden sich Sterilitätsraten von 51 % für erweichte und teilweise entleerte Käseherde, 74 % für erweichte Käseherde ohne Entleerung und 84 % für solide Käseherde. Für diese soliden Käseherde kommt der Prozentsatz von 91 % aus unserem Untersuchungsmaterial Canetti's Ergebnissen sehr nahe.

An dieser Stelle sollen einige Erwägungen Canetti's darüber angeführt werden, wie sich die behandelte von der unbehandelten Lungentuberkulose in ihrem Verlauf unterscheidet (7). Zunächst die unbehandelten Tuberkulosen. Die Kaverne als nie versiegende Bakterienquelle kann nie zu einer spontanen Heilung kommen. Dagegen ist bei hartkäsigen Herden die Tendenz zur spontanen Heilung recht häufig anzutreffen. Als Ursachen spielen neben dem möglichen Auftreten bakterizider Abbauprodukte der Gewebsproteine wahrscheinlich der Sauerstoffmangel und der erhöhte Kohlendioxydgehalt in diesen Herden eine sehr wichtig Rolle, um so mehr, als sich manche dieser Faktoren in ihrer schädigenden Wirkung auf das Tuberkelbakterium potenzieren.

Bei der Verflüssigung als anatomischem und bakteriologischem Weg vom hartkäsigen Herd zur Kaverne sind zwei Möglichkeiten denkbar: 1. ohne Zunahme der Bakterienmenge und 2. unter starker Bakterienvermehrung. Im zweiten Fall, wo die Entleerung des stark infektiösen Materials zur Kaverne führt, wäre die Bakterienvermehrung als U r s a c h e der Verflüssigung anzunehmen; ebenso könnte sie F o l g e der durch die Verflüssigung eingetretenen Veränderung des Käses, also einer Milieuverbesserung, sein: die Verflüssigung selbst wäre dann ganz anderen, nicht bakteriell bedingten Prozessen zuzuschreiben.

Anders verhält es sich - nach Canetti - mit den unter medikamentöser Therapie stehenden Lungentuberkulosen. Hier ist gerade auf die Kaverne die Wirkung der Medikamente groß, da dort die Tuberkelbakterien auf Grund der reichlichen Sauerstoffversorgung in regem metabolischen Zustand stehen.

In resezierten Lungen nach medikamentöser Behandlung finden sich sowohl in Canetti's als auch in unserem Operationsgut oft erweichte Käseherde, die kulturnegativ sind. Als Erklärung liegt nahe, daß eine direkte Wirkung der Medikamente auf die Bakterien zur Sterilisierung geführt hat, da die Erweichung und damit Bakterienvermehrung schon im Gange und somit der medikamentösen Therapie zugänglich war. Aber auch eine andere Erklärung hält Canetti für denkbar. Wie erwähnt, gibt es Erweichungen, die ohne Bakterienvermehrung beginnen. Sie werden erst jetzt durch die Resektion erfaßt. Früher führten sie zu Kavernen, weshalb der sterile Beginn verkannt wurde. Demnach wäre nicht die medikamentöse Therapie, sondern eine primäre, körpereigene Tendenz für die Bakterienarmut verantwortlich. Sofern es sich aber um Erweichungen handelt, die schon frühzeitig bakterienreich waren, was durch ein vorübergehend positives Sputum bekräftigt wird, besteht kein Zweifel an der direkten starken Wirkung der Medikamente.

Die hohe Sterilitätsrate bei den soliden Käseherden unseres Operationsgutes (91 %) wäre nach Canetti also nicht in allen Fällen eine Folge der antituberkulösen Therapie, sondern bei manchen Patienten auf die oben erwähnten schlechten Lebensbedingungen für die Tuberkelbakterien zurückzuführen; unter diesen Umständen wären die Tuberkelbakterien einer medikamentösen Therapie ja gerade n i c h t zugänglich. Und doch ist auch unter diesen Bedingungen die antituberkulöse Therapie zweifellos berechtigt. Denn neben dem spontanen Absterben der Bakterien, das mit dem Alter der Herde immer wahrscheinlicher wird, dürfte es bei den milieubedingten "schlafenden" Residualkeimen Momente eines aktiveren Lebens bzw. beginnender Vermehrung geben, wodurch sie sofort der medikamentösen Therapie zugänglich sind.

Naturwissenschaftlich exakte Untersuchungen der Vorgänge im tuberkulös erkrankten Gewebe, die die bisherigen mehr oder weniger spekulativen Vorstellungen erhärten bzw. widerlegen könnten, sind bisher nur sehr vereinzelt durchgeführt worden. Der Japaner Oka berichtete 1969 über Untersuchungen der chemischen und physikalischen Verhältnisse in tuberkulös erkranktem Lungengewebe (11). Dabei wurde in Lungen mit käsigen Veränderungen ein niedrigerer Sauerstoffdruck gemessen als in gesundem Lungengewebe; man bediente sich dazu einer modifizierten Polarimetriemethode.

Weiterhin wurden mit Hilfe der Gas-Chromatographie in Käseherden Milchsäure und Capronsäure nachgewiesen; ferner verschiedene Aminosäuren mit Hilfe eines Aminosäureautoanalysators und auch Amine wie Spermin und Spermidin mit Hilfe der Papier-Chromatographie. In den Experimenten von Oka stellte sich heraus, daß alle diese Substanzen imstande sind, Tuberkelbakterien zu töten, wenn die Bakterien ihnen über einen langen Zeitraum ausgesetzt sind.

Lymphknotentuberkulose

Die Untersuchung von Gewebsproben exstirpierter Lymphknoten ergab in 28 % der Fälle einen positiven Kulturbefund, in der Hälfte aller mikroskopischen Schnittpräparate waren färbbare Bakterien anzutreffen. Dies deutet darauf hin, daß im großen und ganzen die Tuberkulose durch die antituberkulöse Therapie unter Kontrolle gebracht und damit der Zeitpunkt der Operation richtig gewählt war. Gerade bei der Lymphknotentuberkulose ist ja die Aktivitätsbeurteilung besonders schwierig. Wegen der großen Verkalkungsneigung bei der Verkäsung tuberkulöser Lymphknotenprozesse sieht man im Röntgenbild zwar oft eindrucksvolle Kalkfiguren, was aber nicht ausschließt, daß sich in der Nachbarschaft aktiv erkrankte und röntgenologisch nicht erkennbare Knoten befinden oder daß sich aktive entzündliche Prozesse ausbilden. So dürfte - abgesehen von der direkten Inspektion - die subjektiv wahrnehmbare Vergrößerung der Lymphknoten die größte Bedeutung für die Aktivitätsbeurteilung der Lymphknotentuberkulose haben.

Arold (2) gibt an, daß nach seiner Erfahrung die Grenze für einen kritischen Umfang des Prozesses etwa bei Lymphknoten in Bohnengröße gelegen ist. Bei dieser Größe und darunter besteht die Wahrscheinlichkeit, daß sich vorher vergrößerte, aktiv erkrankte Lymphknoten, die durch das Einwirken der Chemotherapie auf dieses Maß geschrumpft sind, weiter zurückbilden und dann stationär verhalten. Einschränkend bemerkt Arold dazu, daß es sich dabei um eine sehr relative und nur nach klinischen Gesichtspunkten aufgestellte Größenordnung handelt, denn histologisch lassen sich in Restknoten dieser Größe noch Verkäsungen oder Zeichen aktiver Entzündung nachweisen, die aber in ihrer Ausdehnung klinisch kaum einen Krankheitswert besitzen; der Organismus kann von sich aus mit ihnen fertig werden oder zumindest den Prozeß in diesen Grenzen halten.

Knochen- und Gelenktuberkulose

Die Gewebsproben aus den Knochen- und Gelenkpräparaten unseres Operationsgutes waren zu 69 % bzw. 76 % der Fälle steril (Tabelle 2). Zum Vergleich seien einige Ergebnisse aus einem interessanten Bericht von Canetti, Debeyre und de Sèze (8) über die Sterilisierung von Knochen-Gelenksherden durch die antituberkulöse Therapie angeführt.

Dem Bericht liegen bakteriologische Untersuchungen von 89 Herdmaterialien zugrunde, die bei insgesamt 78 Kranken operativ gewonnen wurden. Als Kulturmedium wurde wie im Zentralkrankenhaus Gauting der Löwenstein-Jensen-Nährboden verwandt. Die Verfasser konnten dabei beobachten, daß mit zunehmender Dauer der medikamentösen Therapie vor der Operation das qualitative und quantitative Angehen der Kulturen in gleicher Weise zurückging. Während bei einer Vorbereitung bis zu einem Monat noch 95 % der Kulturen Wachstum zeigten, waren es nach einer Vorbereitung bis zu 2 Monaten 55 %, nach 2- bis 3monatiger Chemotherapie nur noch 26 %. Die Anzahl der Kolonien war z.B. ohne Vorbehandlung 100, sie ging nach Vorbehandlung von 21 Tagen auf 10 Kolonien zurück und war bei einer Vorbehandlung von 67 Tagen an negativ. Die Versuche waren durchzuführen, weil verschiedentlich mehrere Herde nacheinander operiert wurden oder aber spondylitische Prozesse wiederholt punktiert wurden.

Diese Tendenz der zunehmenden Sterilitätsraten mit wachsender Dauer der antituberkulösen Therapie geht auch eindeutig aus der Auswertung unserer Knochen- und Gelenkpräparate (Tabelle 9) hervor, wo die größte Häufigkeit an positiven Kulturen bei den bis zu einem Monat behandelten Fällen anzutreffen ist, die höchste Sterilitätsrate dagegen bei den 2 bis 4 Monate lang behandelten Patienten. (Auf die möglichen

Ursachen für die nach noch längerer Medikamenteneinwirkung wieder absinkende Sterilitätsrate wird in einem späteren Abschnitt, der sich speziell mit diesem Phänomen befaßt, eingegangen werden.) Gleichzeitig fällt auf, daß eben diese Patientengruppe mit der kürzesten Vorbehandlungsdauer zahlenmäßig am stärksten vertreten ist; vielleicht hätte eine etwas längere Vorbehandlung bei einer noch größeren Anzahl von Fällen zur Sterilisierung des Herdes vor der Operation geführt.

Nierentuberkulose

Von den 5 Nephrektomien unseres Operationsgutes, die alle wegen weitgehender oder völliger Organzerstörung durchgeführt worden waren und bei deren histologischer Untersuchung in allen Fällen Zeichen für deutliche Aktivität der Tuberkulose festgestellt wurden, waren alle angelegten Bakterienkulturen aus dem Gewebe negativ. Färberisch wurden in zwei Fällen Tuberkelbakterien gefunden. Bei 4 Fällen wurde durch die medikamentöse Therapie im Laufe der Vorbehandlung Bakterienfreiheit im Urin erreicht.

Demzufolge war zwar die präoperative medikamentöse Behandlung nicht ohne Einfluß auf die Bakterienbesiedlung der erkrankten Organe geblieben, jedoch ließ sich schließlich wegen der fortgeschrittenen Organzerstörung die Nephrektomie doch nicht vermeiden.

Dies führt zu einem entscheidenden Punkt, der gerade bei der Nierentuberkulose ganz im Vordergrund steht: die rechtzeitige Erfassung der Krankheit. Bálint (3) konnte bei der Auswertung der Fünfjahresergebnisse von 648 Patienten feststellen, daß bei Initialformen mit Früherfassung eine 80-100prozentige Heilung erzielt werden konnte, während bei Kranken, die zur Zeit der Erfassung bereits ausgedehnte Veränderungen an der Niere aufwiesen, die Chance einer

Heilung auf 2o bis 6o Prozent vermindert war. Bei einem bedeutenden Teil seines Krankengutes (25-3o %) kam nur die Nephrektomie in Frage.

Die präoperative Behandlung dauerte bei den nephrektomierten Patienten unseres Untersuchungsmaterials zwischen 3 und 7 Monaten. Bálint's Patienten waren zum Teil sehr viel länger behandelt worden: von 15o Patienten waren 25 % nach 3monatiger, 25 % nach 6monatiger, 19 % nach 1jähriger, 13 % nach 2jähriger, 7 % nach 3jähriger und 7 % nach mehr als 3jähriger Behandlung mit antituberkulösen Medikamenten operiert worden.

Auf Grund der histologischen Untersuchung der entfernten Niere war der Prozeß bei 125 Patienten aktiv. Bei 25 Patienten war bereits ein inaktives oder posttuberkulöses Bild (Hydronephrose oder pyelonephritische sekundäre Schrumpfniere) nachweisbar. Leider liegen keine bakteriologischen Ergebnisse aus Bálint's Operationsgut vor; so ist auch keine Bezugnahme auf die Dauer der antituberkulösen Therapie möglich. Seine Patienten schieden in den weitaus meisten Fällen vor der Operation Tuberkelbakterien im Urin aus: 1o3 von 15o Patienten.

Betrachten wir nun genauer einige der speziellen Gesichtspunkte, unter denen die Kulturergebnisse aus operativ gewonnenen Gewebsproben zusammengestellt wurden, so wie sie im Abschnitt "Ergebnisse" der Reihe nach erscheinen.

Zahl der Heilverfahren

Zunächst die Gegenüberstellung von Patienten im Erstheilverfahren und Wiederholungsheilverfahren, wie sie der Tabelle 4 zu entnehmen ist. In den Lungen- und Pleurapräparaten fanden sich bei der ersten Gruppe, also den Erstbehandelten, etwas häufiger Tuberkelbakterien als bei den wiederholt Behandelten, ebenso verhält es sich mit den Gelenkpräparaten.

Als Begründung liegt nahe, daß die wiederholt behandelten Fälle bei allen sonstigen Vorbehalten doch eine insgesamt längere antituberkulöse Therapie hinter sich hatten, die zu einer häufigeren Sterilität in diesen für die Chemotherapie gut zugänglichen Herden führte. Ob man daraus den Schluß ziehen kann, daß die Indikation zur Operation bei Wiederholungsheilverfahren zu weit gestellt wurde, ist nicht eindeutig zu beantworten; schließlich stellt ja gerade bei den Lungen-, Pleura- und Gelenktuberkulosen eine Funktionseinschränkung oder ein Funktionsverlust eine wichtige Indikation zur Operation dar, selbst wenn bereits durch die antituberkulöse Therapie Keimfreiheit erreicht wurde.

Während die Nieren- und Nebenhodenpräparate, die in zu geringer Anzahl vorlagen, keinen Unterschied zwischen Erst- und Wiederholungsheilverfahren aufweisen, sind bei den Lymphknoten- und Knochenpräparaten die Sterilitätsraten in der Gruppe der wiederholt Behandelten niedriger als in der Gruppe der Erstbehandelten. Auf Grund der anatomischen Beschaffenheit von Knochen und Lymphknoten besteht dort eine geringere Möglichkeit, nekrotisches und infektiöses Material abzustoßen. Dazu kommt noch, daß bei diesen Lokalisationen der Tuberkulose eine längere antituberkulöse Behandlung auf Grund der schlechteren Zugänglichkeit solcher Gewebe und der kaum kontrollierbaren Resistenzentwicklung weniger ins Gewicht fällt; mit zunehmender Häufigkeit der Heilverfahren wird bei diesen Tuberkulosen die Chance, sterile Herde vorzufinden, immer geringer, dagegen die Indikation zur radikalen Operation immer dringlicher.

Alter der Tuberkulose

Der nächste Gesichtspunkt ist das Alter der Tuberkulose, entsprechend der Tabelle 5 und der nachfolgenden Ergebnisse

aus extrapulmonalen Gewebsproben. Setzt man die Kulturergebnisse aus unseren Operationspräparaten in Beziehung zum feststellbaren Alter der Tuberkulose, so ist keine eindeutig zunehmende oder abnehmende Tendenz in der Häufigkeit züchtbarer Tuberkelbakterien mit wachsender Krankheitsdauer zu erkennen; sowohl bei alten, lange bekannten Tuberkulosen als auch bei ganz frisch entdeckten Erkrankungen kann das Resektionsmaterial Bakterien enthalten. Insgesamt scheinen aber doch die "jüngeren" Tuberkulosen eine etwas größere Aussicht zu bieten, im Operationspräparat Tuberkelbakterien vorzufinden.

Patienten mit dauerhaft negativem Sputum oder Urin

Nun werden die Fälle betrachtet, bei denen der letzte positive Sputum -bzw. Urinbefund 3 oder mehr Monate vor der Operation zurücklag (Tabelle 6). Dabei zeigt sich, daß für diese spezielle Gruppe der prozentuale Anteil kulturell positiver Präparate nur unbedeutend von der für jede Gewebeart errechneten Gesamtquote abweicht. Im Gegensatz dazu konnte Canetti (6) eine deutlich erhöhte Sterilitätsrate bei den allerdings nicht näher definierten Patienten mit "dauerhaft negativem Sputum" feststellen; einen deutlichen Hinweis darauf können jedoch nur die Präparate der Lungenkäseherde geben (92 % steriler Präparate gegenüber 51 %, 74 % und 84 % für die verschiedenen Arten von Käseherden im Gesamtpatientengut).

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, daß nach einer nur 3monatigen Abwesenheit von Tuberkelbakterien im Sputum bzw. Urin die Wahrscheinlichkeit einer Bakterienfreiheit des tuberkulösen Herdes nicht größer ist als bei Patienten mit anhaltender Bakterienausscheidung. Dies bestätigt die Forderung der Kliniker nach der über längere Zeit fortzusetzenden antituberkulösen Behandlung nach Sputumkonversion und Bakterienfreiheit im Urin.

Mikroskopisch sichtbare, aber nicht züchtbare Bakterien

Aus Tabelle 7 geht hervor, daß Gewebsproben, die mikroskopisch sichtbare, aber nicht züchtbare Bakterien beherbergen, mit insgesamt 37 % häufig vertreten sind, bei den Lungenpräparaten sogar mit 58 %. Dabei muß man wiederum berücksichtigen, daß nicht alle Gewebsproben mit anfärbbaren Bakterien, die zu einem negativen Kulturbefund führen, tatsächlich keine vermehrungsfähigen Bakterien enthalten; auf einige mögliche Faktoren, die das Kulturergebnis negativ beeinflussen können, wurde bereits am Anfang der Diskussion hingewiesen. Weiterhin bringt der Krankenhausbetrieb mit sich, daß Standard-Nährmedien verwendet werden müssen, im Zentralkrankenhaus Gauting das Löwenstein-Jensen-Medium und ein Blutnährboden, die wohl in den allermeisten Fällen, aber nicht immer den Tuberkelbakterien optimale Lebensbedingungen bieten.

Dies wird durch die Ergebnisse von Wayne (14) bestätigt, der 1960 über die mikroskopische und kulturelle Untersuchung von reseziertem tuberkulösen Lungenmaterial berichtete. Neben Kulturen auf Löwenstein-Jensen- und Petragnini-Nährböden wurden von ihm noch besondere Verfahren angewandt, z.B. Verlängerung der Bebrütungszeit auf 9 Monate, Behandlung der Gewebehomogenate mit Aktivkohle vor der Überimpfung, Einfrieren der Gewebsstücke mit nachfolgendem Zerkleinern und Wiederauftauen, besondere Zusätze zum Löwenstein-Jensen-Nährboden oder Veränderung der Gasphase durch verschiedene Sauerstoff-, Kohlendioxyd- und Stickstoffkonzentrationen.

Von seinen je 360 Normal- bzw. Spezialkulturen waren 152 positiv, davon 30 nur im Normalverfahren und 11 nur im Spezialverfahren. Offensichtlich war also die a u s s c h l i e ß l i c h e Anwendung von Spezialverfahren der von Normalverfahren sogar unterlegen, da 11 zusätzlich positive Kulturen im Spezialverfahren 30 im Normalverfahren

gegenüberstanden. Gleichzeitige Anwendung mehrerer Methoden führte zwar zu einer effektiv höheren Zahl an positiven Kulturen, kommt aber wohl wegen des zu großen Aufwandes der Spezialverfahren kaum für den allgemeinen Klinikbetrieb in Frage.

Die Ergebnisse von Canetti (6) über die Häufigkeit von Resektionspräparaten mit mikroskopisch sichtbaren, aber nicht züchtbaren Tuberkelbakterien liegen unter den Werten meiner Untersuchung. Sie machen 1 % aller Präparate bei den pyogenen Kavernen aus, 9 % bei den hämorrhagisch-nekrotischen Kavernen und 15 % bei den gereinigten Kavernen. In unserem Operationsgut dagegen liegt der Durchschnittswert der kavernösen Prozesse bei 52 %.

Bei den Käseherden erhielt Canetti Werte in Höhe von 34 % für erweichte und teilweise entleerte Herde, 44 % für erweichte Herde ohne Entleerung und 58 % für solide Käseherde. Dem stehen bei uns Anteile von 6o % für Käseherde mit frischer Einschmelzung und 67 % für Käseherde mit Kavernisierung gegenüber. In Canetti's wie in meinem Untersuchungsmaterial sind die nicht züchtbaren Tuberkelbakterien in Käseherden häufiger zu finden als in Kavernen.

Die Natur der mikroskopisch sichtbaren, aber nicht züchtbaren Bakterien ist noch immer umstritten. Es geht um die Frage, ob sie sich nur vorübergehend passiv verhalten und irgendwann wieder zu aktivem Leben erwachen können, oder ob sie endgültig tot und damit für den Menschen ungefährlich sind.

Canetti (6) führt drei Umstände an, die für die letztere Möglichkeit sprechen. 1. Die nicht züchtbaren Bakterien zeigen sehr oft schwere morphologische Veränderungen wie Granulierung und schlechte Färbbarkeit, was zu der Bezeich-

nung"Geisterbakterien" geführt hat. 2. Bisher ist noch kein Kulturmedium gefunden worden, in dem die nicht züchtbaren Bakterien mit deutlich gesteigerter Häufigkeit Kolonien produzieren. (Dies widerspricht nicht den Ergebnissen Wayne's (14), dessen geringe Steigerung der positiven Kulturergebnisse ja auf die S u m m e aller Spezialkulturen zurückgeht.) 3. Die nicht züchtbaren Bakterien finden sich am häufigsten in den gutartigsten tuberkulösen Läsionen, das sind die mit den niedrigsten Rezidivquoten: solide Käseherde und Tuberkulome. (Allerdings ist der Prozentsatz bei den Tuberkulomen unseres Untersuchungsgutes, entsprechend Tabelle 7, relativ niedrig; auf die mitbeteiligten Kavernisierungen und Einschmelzungen wurde aber schon hingewiesen.)

Der Umstand, daß nicht züchtbare Bakterien seltener in Kavernen als in Käseherden anzutreffen sind, könnte darauf zurückzuführen sein, daß die proteolytischen Enzyme, die für den Abbau und das schließliche Verschwinden der "Bakterienleichen" verantwortlich sind, in Kavernen auf Grund der guten Sauerstoffversorgung die besseren Bedingungen vorfinden; in den Käseherden geht diese Bakterien-"Verwesung" viel langsamer vonstatten, so daß dort noch lange Zeit tote Bakterienleiber anzutreffen sind.

Dauer der Vorbehandlung

Als nächster Punkt wurde der Zusammenhang zwischen den Kulturergebnissen aus Resektionspräparaten und der Dauer der präoperativen antituberkulösen Therapie untersucht. Für die in meinem Operationsgut zahlenmäßig nur schwach vertretene Gruppe der extrapulmonalen Tuberkulosen dürften im Prinzip dieselben Gesetzmäßigkeiten gelten wie für die im

folgenden näher betrachteten Lungentuberkulosen. Was die Knochen- und Gelenktuberkulosen sowie die Nierentuberkulosen anbelangt, so ist dieser Aspekt schon vorher kurz abgehandelt worden.

Der Tabelle 6 ist zu entnehmen, daß der Einfluß einer korrekt durchgeführten medikamentösen Behandlung im Laufe einer absehbaren Zeitspanne zum Absinken der Häufigkeit von Tuberkelbakterien im erkrankten Gewebe führt. Dabei treffen wir bei den Fällen unseres Krankengutes den geringsten Anteil an kulturell positiven Resektionspräparaten, also die höchste Sterilitätsrate, in der Gruppe 3 an, wo die Vorbehandlung 6 bis 9 Monate lang gedauert hatte. Daß in der folgenden Gruppe von noch länger antituberkulös behandelten Patienten die Häufigkeit bakterienhaltiger Resektionspräparate wieder stark zunimmt, ist nicht etwa auf einen fehlenden oder gar nachteiligen Einfluß der antituberkulösen Therapie nach mehr als 9 Monaten Behandlungsdauer zurückzuführen, sondern weist auf das Phänomen der "Therapieversager" hin.

Hinter diesem Begriff dürfte weniger ein Versagen der antituberkulösen Medikamente stehen als vielmehr ihr nicht optimaler Einsatz bzw. das nicht optimale Verhalten des Patienten: die lange Behandlung ist oft ein Zeichen für "schlechte" Behandlung. So bleibt in diesen Fällen, bei denen die Behandlung mit Medikamenten über einen überlangen Zeitraum hin nicht zu einem befriedigenden, die Prognose begünstigenden Erfolg geführt hat, die Operation gerade als letztes Mittel übrig. Bezüglich der Sterilität des tuberkulösen Herdes bedeutet eine solche Operationsindikation natürlich eine negative Auslese innerhalb des zur Operation kommenden Patientengutes, und der große Anteil an tuberkelbakterienhaltigen Resektionspräparaten ist nicht überraschend.

Diese Beobachtung deckt sich im Prinzip ganz mit den Ergebnissen von Canetti (6), der - freilich gestützt auf über 2500 Resektionspräparate - ein ebensolches Abfallen der Sterilitätsrate ab einer bestimmten Behandlungsdauer nach bis dahin stetig zunehmenden Sterilitätsraten feststellte. Bei den Kavernenpräparaten betrug die Sterilitätsrate nach weniger als 3 Monaten medikamentöser Therapie 17 %, nach 3 bis 6 Monaten 54 %, nach 6 Monaten bis 1 Jahr 76 %, nach 1 bis 2 Jahren 62 % und nach mehr als 2 Jahren nur noch 34 %.

Eine solche Entwicklung fand er jedoch nur bei den Kavernenpräparaten, dagegen nicht bei den Käseherden. (Der Versuch, auch die Ergebnisse meiner Untersuchung noch nach Käseherden und Kavernen im Hinblick auf die Dauer der medikamentösen Therapie aufzuteilen, ergab zu kleine Anzahlen innerhalb der einzelnen Sparten, um daraus berechtigte statistische Aussagen machen zu können.) Canetti gibt für diesen grundsätzlichen Unterschied die Erklärung, daß sich bei Patienten mit großen Käseherden der röntgenologische Befund auch bei erfolgreicher medikamentöser Therapie nicht wesentlich zurück bildet und damit auch die Indikation der Resektion, falls sie sich hauptsächlich auf das Röntgenbild stützt, bei allen Patienten dieselbe bleibt. Die Gruppe von Patienten mit großen Käseherden, die nach einer medikamentösen Therapie von mehr als einem Jahr Dauer zur Operation kommen, stellen nach Canetti's Ansicht folglich k e i n e Auswahl von Therapieversagern dar.

Die Käseherdpräparate aus Canetti's Operationsgut ergaben also konstant ansteigende Sterilitätsraten mit zunehmender Dauer der präoperativen Behandlung; sie lagen durchwegs höher als die der entsprechend lange vorbehandelten Kavernen. So betrug die Sterilitätsrate bei den 6 bis 12 Monate lang vorbehandelten Patienten der Käseherdgruppe 92 %, der Kavernengruppe nur 76 %. Die Sterilitätsrate von 92 % deckt

sich mit der Rate in Gruppe 3 meiner Tabelle 8, die allerdings a l l e 6 bis 9 Monate lang vorbehandelten, an der Lunge operierten Patienten umfaßt. Im Hinblick auf die Herdsterilisierung läßt dieses Ergebnis auf ein optimales Einwirken der medikamentösen Therapie schließen; dann taucht allerdings die Frage auf, ob bei zu 92 % bakterienfreien Resektionspräparaten wirklich in jedem Einzelfall eine zwingende Notwendigkeit zur Operation bestand.

Resistenzverhältnisse

In unserem Krankengut von 151 operierten Patienten hatten 11 % der Patienten eine verminderte Empfindlichkeit bzw. eine Resistenz gegen eines oder mehrere der antituberkulösen Medikamente. Diese Gruppe läßt im Hinblick auf die bakteriologische Untersuchung der Resektionspräparate kein vom Rest abweichendes Verhalten erkennen; dies ist bei einer Zahl von nur 17 Patienten mit Resistenzen, die sich zudem noch auf die verschiedenen Organtuberkulosen verteilen, auch kaum zu erwarten. Wegen der Wichtigkeit dieses Aspekts - die Resistenzfrage ist ein entscheidender Faktor für die bakteriologischen Verhältnisse im Ablauf der Krankheit - sollen an dieser Stelle einige Ergebnisse von Mulder (1o) angeführt werden, die sich auf den Zeitraum zwischen 1955 und 1968 beziehen.

In Mulder's Untersuchungsmaterial von ca. 76o wegen Tuberkulose operierten Patienten spielt Resistenz eine vergleichsweise geringe Rolle. Zwischen 1955 und 1957 zeigte sich bei 9 % seiner Patienten Resistenz gegen eines oder mehrere der drei Medikamente INH, PAS und Streptomycin. Bei den Patienten, die zwischen 1958 und 1968 operiert wurden, betrug der Prozentsatz nur noch 1,9 %.

Resistenzen fanden sich weit häufiger bei Patienten mit kavernösen Läsionen (11 %) als bei Patienten mit käsigen Herden (2 %).

Innerhalb der Patientengruppe mit resistenten Bakterien ließen sich weit häufiger Bakterien aus dem resezierten Gewebe züchten als innerhalb der Gruppe ohne Resistenz. (1955-57: 48 % positive Kulturen aus dem Gewebe bei Patienten mit Resistenz, 22 % positive Kulturen aus dem Gewebe bei Patienten ohne Resistenz; 1958-68: 90 % bei Patienten mit Resistenz, 14 % bei Patienten ohne Resistenz.)

Bei den Patienten ohne Resistenz nahm die Zahl positiver Kulturen aus den Geweben mit der Dauer der medikamentösen Vorbehandlung stetig ab: 39 % positive Kulturen nach bis zu 3 Monaten Vorbehandlungsdauer, 24 % nach 4-6 Monaten, 15 % nach 7-9 Monaten und 5 % nach mehr als 10 Monaten. (Das Phänomen der überlange behandelten "Therapieversager", bei denen die positiven Kulturergebnisse wieder häufiger werden, tritt in Mulder's Patientengut also nicht in Erscheinung.) Bei Patienten mit Resistenzen fand sich keine entsprechende Beziehung zwischen Vorbehandlungsdauer und Sterilitätsrate der Resektionspräparate.

7. Schlußfolgerungen

Nicht erst durch die Ergebnisse meiner Arbeit wurde gezeigt, daß die früher weit verbreitete Ansicht nicht zutrifft, ein tuberkulös erkranktes Körpergewebe könne selbst nach klinischer Heilung des Patienten nie völlig bakterienfrei werden. Seit der Einführung hochwirksamer antituberkulöser Medikamente in die Therapie wurden die Kenntnisse über ihren optimalen Einsatz immer mehr vervollkommnet, so daß bei konsequent und fachgerecht durchgeführter Behandlung in den meisten Fällen eine Abwesenheit von Tuberkelbakterien erreicht, ja sogar erwartet werden kann. Einen Beweis dafür liefern unsere einer Operation unterzogenen Patienten, bei denen besonders die resezierten Lungenpräparate nur noch selten ein positives Ergebnis in der Bakterienkultur zeigten.

Dabei muß man bedenken, daß ja im wesentlichen schwere, problematische Fälle zur Operation gelangen; bei Patienten, für die eine rein konservative Behandlung genügt, kann man sogar noch häufiger Bakterienfreiheit im Erkrankungsgebiet vermuten.

Wie kritisch man dem absoluten Wert der Sterilitätsrate von Operationspräparaten als Maßstab für den Erfolg der medikamentösen Behandlung gegenüberstehen muß, sollen noch folgende zwei Gesichtspunkte zeigen.

Auf der einen Seite wurde schon mehrfach darauf hingewiesen, daß die Sterilitätsraten auf Grund verschiedener Unsicherheitsfaktoren bei Gewinnung und Züchtung der Bakterien wahrscheinlich nie ganz die tatsächlichen Verhältnisse im tuberkulösen Herd widerspiegeln; zum anderen sind bei der Berechnung der Sterilitätsraten nicht jene, häufig angetroffenen Bakterien berücksichtigt, die zwar mikroskopisch sichtbar, aber nicht kulturell züchtbar waren. In welchem Umfang für dieses Phänomen, das wahrscheinlich auf eine irreversible Schädigung des Bakterienorganismus hinweist, die antituberkulöse Therapie oder andere Faktoren verantwortlich sind, muß dahingestellt bleiben.

Bei allen positiven Aspekten der antituberkulösen Behandlung darf nicht übersehen werden, daß noch so gute Medikamente nur dann ihre volle Wirkung entfalten können, wenn sie sowohl konsequent als auch in optimaler Dosierung angewendet werden; bekanntlich wird ja bei zu niedriger Dosierung die Züchtung resistenter Bakterienstämme besonders begünstigt. Die Konsequenz in der Durchführung der antituberkulösen Therapie bezieht sich neben der Regelmäßigkeit der Einnahme auch auf deren ausreichend lange, wenn auch zeitlich begrenzte Dauer. Dies konnte durch zwei Ergebnisse dieser Untersuchung bekräftigt werden: 1. Eine nur 3monatige Abwesenheit von Bakterien im Sputum bzw. Urin läßt noch keinen endgültigen Rückschluß auf die Sterilisierung des tuberkulösen

Herdes zu. Der Arzt darf sich dadurch also nicht zum verfrühten Absetzen der Chemotherapie verleiten lassen.
2. Die Sterilitätsraten des Resektionsmaterials nehmen mit zunehmender Vorbehandlungsdauer bis zu einer gewissen Grenze (siehe Tabelle 8 und 9) laufend zu. Das damit verringerte Risiko der operationsbedingten bakteriellen Streuung ist auch heute noch ein wichtiger Faktor im Hinblick auf die Prognose.

Ein weiteres Zurückgehen der operativen Behandlung der Tuberkulose ist in dem Maße zu erwarten, wie es gelingt, die Faktoren zurückzudrängen, die unnötigerweise eine Operation erzwingen. Zu diesen zählt das zu späte Einsetzen der antituberkulösen Behandlung infolge zu späten Erkennens der Erkrankung oder eine inkonsequente bzw. falsche Behandlung; eine dadurch bedingte oder besser: nicht verhinderte, irreversible Schädigung des kranken Organs und seiner Funktion machen in manchen Fällen die Operation auch heute noch unumgänglich.

Schon 1956 wies Blaha (4) auf die Abhängigkeit der chirurgischen Tuberkulosebehandlung von der allgemeinen Tuberkulosesituation hin, indem er von der "Peripetie der Tuberkulosechirurgie" sprach, einem "Höhepunkt, der den Abfall einleitet". - "Wir haben gegenwärtig außerordentliche Möglichkeit in der Hand. Ob aber das Zeitalter der Tuberkulosebehandlung sich seinem Ende nähert, liegt nicht im Willen des Chirurgen. Neben der allgemeinen Wohlfahrt ist das Wichtigste, die Tuberkulose so frühzeitig zu erfassen, daß keine irreparablen Läsionen, die des chirurgischen Ausgleichs bedürfen, vorliegen".

Inzwischen hat sich mit immer besser beherrschter Behandlung der Tuberkulose mit Medikamenten die rückläufige Tendenz im chirurgischen Vorgehen bestätigt, so daß die vorliegende Arbeit einer Übergangszeit entstammt, in der der Höhepunkt der chirurgischen Ära bereits überschritten ist.

Gerade in einer solchen Periode ist zu fordern, daß chirurgisch gewonnenes Material bei dem geringsten Verdacht auf das Vorliegen einer Tuberkulose neben der histologischen Untersuchung auch einer bakteriologischen Untersuchung mit Resistenzbestimmung zugeführt wird; vielleicht wird von dieser Möglichkeit gegenwärtig noch nicht im erforderlichen Maße Gebrauch gemacht. Es handelt sich ja hierbei um besonders wichtiges Material, da die Behandlungsphase nach sistierender Ausscheidung von Tuberkelbakterien erfaßt wird. Die Spätvorgänge der antituberkulösen Therapie und die Empfindlichkeitsverhältnisse der Tuberkelbakterien zu diesem Zeitpunkt können bakteriologisch nur anhand dieses Materials erfolgen. Die praktische Nutzanwendung der so gewonnenen Informationen liegt in der Möglichkeit des noch gezielteren Einsatzes der antituberkulösen Medikamente zu j e d e m Zeitpunkt der Behandlung.

8. Zusammenfassung

Im Zentralkrankenhaus Gauting wurde ein Operationsgut von 151 Patienten mit Lungen- oder extrapulmonalen Tuberkulosen, bei denen bei der Operation Gewebe zur bakteriologischen Untersuchung gewonnen worden war, anhand der diesbezüglichen Unterlagen nach folgenden Gesichtspunkten untersucht: der Bakteriengehalt der Herde in Beziehung zu den angewandten Untersuchungsmethoden, zur Morphologie der Herde, zum Alter des Patienten bzw. der Erkrankung, zur Anzahl der Heilverfahren, zur präoperativen Bakterienausscheidung und zur Dauer der Chemotherapie vor der Operation. Schließlich wurde noch auf die Resistenzverhältnisse bei den operierten Patienten eingegangen.

Die kulturelle Untersuchung ergab bei den Lungenresektionspräparaten einen Anteil an bakterienfreien Gewebsproben von 80 %, bei den extrapulmonalen Tuberkulosen zwischen 58 % und 76 %. Bei zwei Methoden der mikroskopischen Untersuchung

(histologischer Schnitt bzw. Anreicherung und Ausstrich des Gewebes) ergaben sich stark voneinander abweichende Ergebnisse. Dabei war das Schnittpräparat dem Ausstrichpräparat auf Grund der Möglichkeit gezielteren Vorgehens beim Aufsuchen der Bakterien weit überlegen (insgesamt 64 % bakterienhaltiger Präparate gegenüber nur 19 % bei den Ausstrichpräparaten). Neben anderen, meist methodisch bedingten Faktoren, die für die stark differierenden Ergebnisse der kulturellen und mikroskopischen Untersuchung verantwortlich sind, spielt das häufige Auftreten von sichtbaren, aber nicht züchtbaren Bakterien im Untersuchungsmaterial eine Rolle (bei 58 % aller Lungenpräparate und bei 8-4o % der extrapulmonalen Gewebsproben).

Die Resektionspräparate von kavernösen Lungenprozessen waren zu 75 % frei von züchtbaren Bakterien, die Käseherde zu 9o %. Die differierenden Sterilitätsraten sind auf gewebsspezifische Unterschiede in den Lebensbedingungen für Tuberkelbakterien und auf unterschiedliche Zugänglichkeit für die antituberkulösen Medikamente zurückzuführen.

Bei Lungen-, Knochen- und Gelenktuberkulosen bestand ein klarer Zusammenhang zwischen der Dauer der präoperativen antituberkulösen Behandlung und dem Sterilitätsgrad der tuberkulösen Herde: nach 6-9monatiger Behandlung war der größte Teil der Lungenpräparate bakterienfrei (92 %), nach 2 bis 4 Monaten sogar alle unserer Gewebsproben aus Knochen und Gelenken.

Eine fehlende Ausscheidung von Tuberkelbakterien über einen Zeitraum von drei Monaten erhöhte nicht wesentlich die Aussicht auf Bakterienfreiheit im tuberkulösen Hauptherd. Eine langfristige antituberkulöse Behandlung auch nach Sputum- bzw. Urinkonversion ist daher berechtigt.

Bei unserem Operationsgut konnte keine signifikante Abhängigkeit zwischen Kulturbefund aus Resektionsgewebe und dem

Alter der Tuberkulose, dem Alter des Patienten oder der Zahl der Heilverfahren festgestellt werden.

Die operierten Patienten wiesen in 11 % der Fälle Resistenz gegen eines oder mehrere der antituberkulösen Medikamente auf. Resistenzbestimmungen aus Resektionsmaterial müßten in verstärktem Umfang durchgeführt werden.

Die Indikationsstellung zur chirurgischen Behandlung der Tuberkulose wird infolge des erfolgreichen Einsatzes hochwirksamer antituberkulöser Medikamente immer zurückhaltender. Zur Erfassung der Spätvorgänge in den unter medikamentöser Behandlung stehenden Geweben kommt der bakteriologischen Untersuchung von Resektionspräparaten mit Resistenzbestimmung entscheidende Bedeutung zu.

Literatur

1. Adelberger, L.: Die Indikation zur Resektionsbehandlung bei Lungentuberkulose. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, begründet von L. Brauer, 127. Bd.: 294-302 (1963).

2. Arold, C.: Die Tuberkulose der peripheren Lymphknoten: Aktivität, Behandlungsbedürftigkeit, Arbeitsfähigkeit. Praxis der Pneumologie 6: 345-350 (1967).

3. Bálint, J. und G. Kiss: Auswertung der Krankengeschichten von nephrektomierten Tuberkulösen. Praxis der Pneumologie 10: 708-716 (1969).

4. Blaha, H.: Über die rechte Zeit für den chirurgischen Eingriff bei der Lungentuberkulose. Der Tuberkulosearzt 1: 2-12 (1956).

5. Blaha, H. und A. Vajkoczy: Behandlung eines alten tuberkulösen Pleuraempyems. Praxis der Pneumologie 3: 199 (1969).

6. Canetti, G. und J. Grosset, M. Le Lirzin: La stérilisation des lésions tuberculeuses sous chimiothérapie chez l'homme. Bulletin of the International Union against Tuberculosis; Proceedings of the XXth International Tuberculosis Conference - New York, Sept. 1969: 347-359.

7. Canetti, G.: Der Wandel der Tuberkulose aus allgemeiner pathologischer Sicht. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, begründet von L. Brauer, 121. Bd.: 23-32 (1959/60).

8. Canetti, G. und J. Debeyre, S. de Sèze: Stérilisation des lésions de la tuberculose osteoarticulaire par la chimiothérapie antibacillaire. Rev. de la Tbc., Sér. 5, 21: 1337-1344 (1957).

9. Mordasini, E.R.: Tuberkulostatika und moderne Tuberkulosebehandlung. Benno Schwabe u. Co. Verlag Basel: 249-294 (1954).

lo. Mulder, R.J. und M.T. Mulder-de-Jong: Sterilization of tuberculous lesions in man, co-report. Bulletin of the International Union against Tuberculosis; Proceedings of the XXth International Tuberculosis Conference - New York, Sept. 1969: 36o-363.

11. Oka, S.: Sterilization of tuberculous lesions in man, co-report. Bulletin of the International Union against Tuberculosis; Proceedings of the XXth International Tuberculosis Conference - New York, Sept. 1969: 366-367.

12. Pfeiffer, R.: Die Behandlung der Coxitis tuberculosa im Kindesalter. Der Tuberkulosearzt 6: 41o-413 (1959).

13. Schmidt, P.G.: Die Lungentuberkulose, Diagnose und Therapie. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart: 343 (1956).

14. Wayne, L.G.: The bacteriology of resected tuberculous pulmonary lesions; II. Observations on bacilli which are stainable but which cannot be cultured. Microbiol. Rev. resp. Dis. 82: 37o-377 (196o).

15. Wenderoth, H.: Die Tuberkulose der Harnwege und der männlichen Genitalorgane. Praxis d. Pneumologie 9: 551-56o (1967).

16. Wurnig, P.: Ergebnisse eines Kolloquiums über ausgewählte Probleme chirurgischer Indikationsstellung bei Lungentuberkulose. Der Tuberkulosearzt 2: 61-84 (1963).

Herrn Professor Dr. Blaha danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und zahlreiche wertvolle Hinweise sowie für die Unterstützung, welche mir an seiner Klinik bei meiner Arbeit zuteil wurde.

Lebenslauf

Am 22. 5. 1944 wurde ich in Gerstungen in Thüringen als dritter Sohn des Arztes Dr. med. Max Johannsen und seiner Ehefrau Dr. med. Hertha Johannsen geboren. Der eigentliche Wohnsitz meiner Eltern war Potsdam. Nach vier Jahren Grundschule in Berlin von 1951 bis 1955 besuchte ich ab 1955 das humanistische Goethe-Gymnasium in Berlin-Wilmersdorf, wo ich im Februar 1964 die Reifeprüfung bestand. Nachdem ich an der Freien Universität Berlin zwei Semester Volkswirtschaft studiert hatte, entschloß ich mich 1965 zum Medizinstudium. Während der ersten drei Semester besuchte ich die Ludwig-Maximilians-Universität in München, anschließend setzte ich mein Studium an der Freien Universität Berlin fort und bestand dort im Februar 1968 die ärztliche Vorprüfung. Von 1968 bis 1971 studierte ich am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München und bestand im Juli 1971 das Staatsexamen.

Hans-Helmut Johannsen